

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : C07D 239/52, 239/34, 239/60, 239/70, 403/12, A61K 31/505	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/38980 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Oktober 1997 (23.10.97)
--	----	---

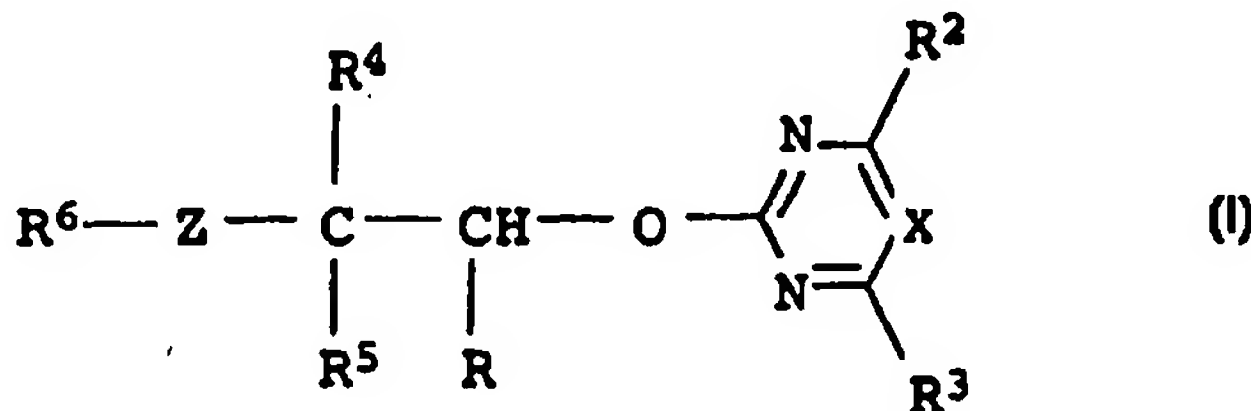
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01684 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. April 1997 (04.04.97) (30) Prioritätsdaten: 196 14 534.1 12. April 1996 (12.04.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RIECHERS, Hartmut [DE/DE]; Müller-Thurgau-Weg 5, D-67435 Neustadt (DE). KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). AMBERG, Wilhelm [DE/DE]; Stettiner Ring 24, D-61381 Friedrichsdorf (DE). KLING, Andreas [DE/DE]; Riegeler Weg 14, D-68239 Mannheim (DE). HILLEN, Heinz [DE/DE]; Max-Planck-Strasse 17, D-67454 Haßloch (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Woll- strasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). ELGER, Bernd [DE/DE]; Semmelweis-Strasse 20, D-67433 Neustadt (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, GE, HU, IL, JP, KR, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
--	---

(54) Title: NEW CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE

(54) Bezeichnung: NEUE CARBONSÄUREDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract

Carboxylic acid derivatives having the formula (I) are disclosed, as well as the production of these compounds and their use as medicaments. In the formula, the radicals have the meanings defined in the description.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formel (I), wobei die Reste die in der Beschreibung definierte Bedeutung besitzen, die Herstellung dieser Verbindungen und ihre Verwendung als Arzneimittel.

EV 327048892 US

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

# Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung

## Beschreibung

5

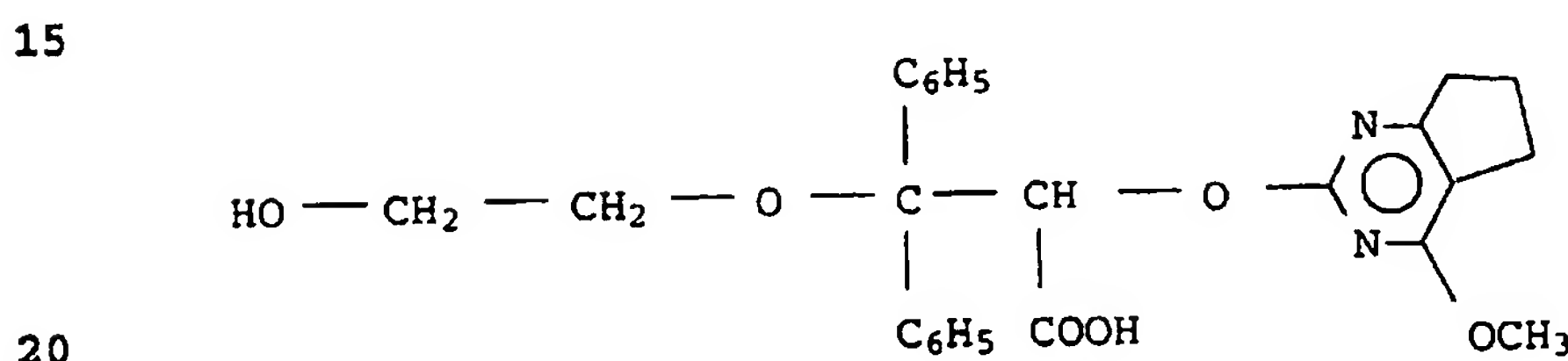
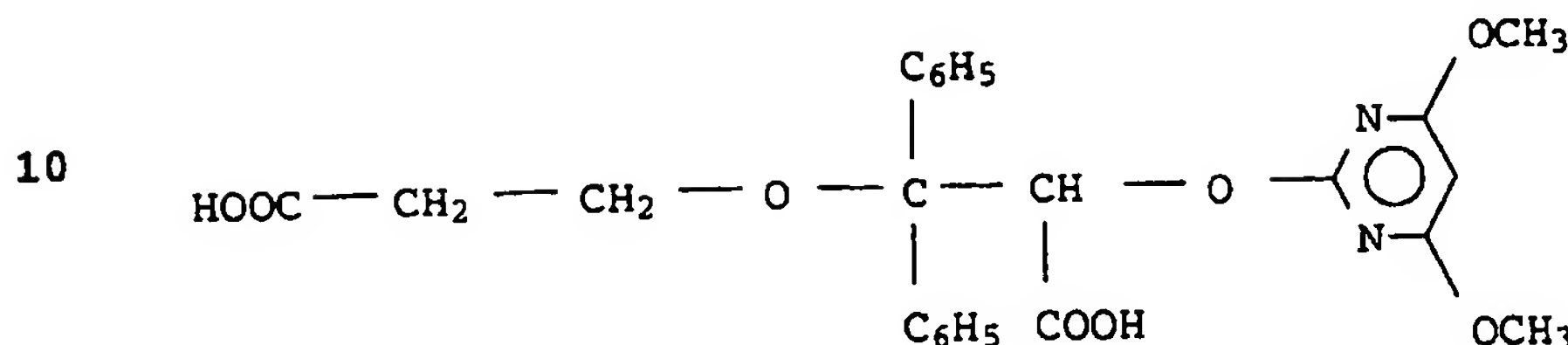
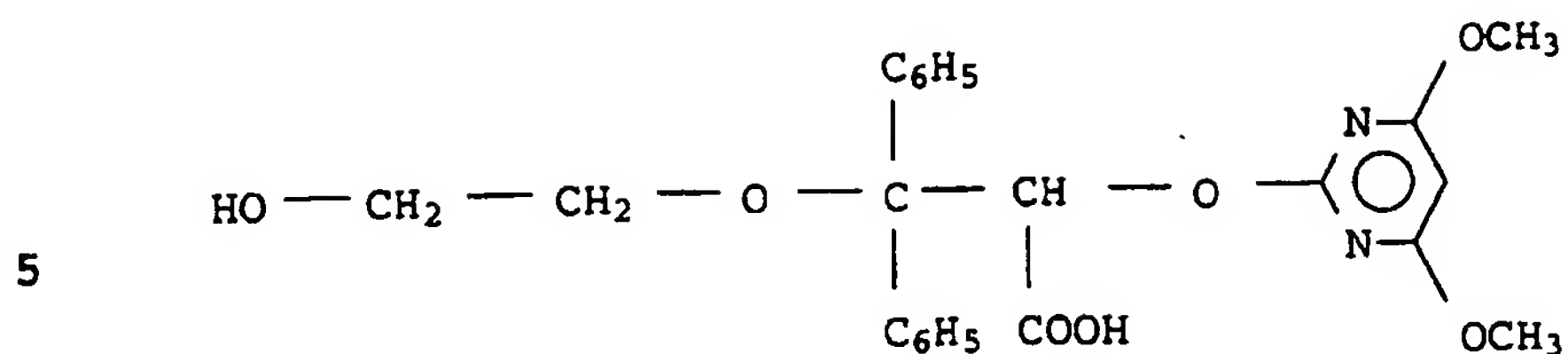
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das  
10 von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird.  
Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3.  
Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle  
Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso-  
konstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es  
15 ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endo-  
thelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415,  
1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res.  
Commun., 154, 868-875, 1988).

20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine  
anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen  
Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur  
berichtet, ist Endothelin in eine Reihe von Krankheiten invol-  
viert; dazu zählen Hypertonie, Myokardinfarkt, Herzversagen,  
25 Nierenversagen, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale  
Vasospasmen, Atherosklerose, Schlaganfall, benigne Prostatahyper-  
trophie und Asthma (Japan J. Hypertension 12, 79 (1989), J. Va-  
scular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264,  
2868 (1990), Nature 344, 11 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205  
30 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994),  
Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Car-  
diol. 27, A234 (1995), Cancer Research 56, 663 (1996).

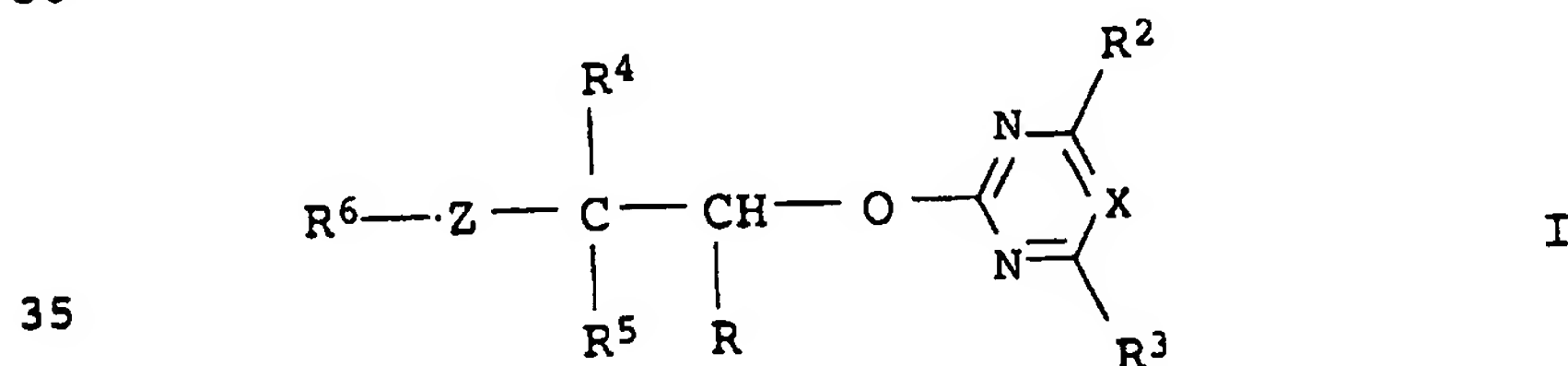
Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endo-  
35 thelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten ver-  
schiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren  
und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

In der deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen  
40 P 44 36 851.8 sind folgende Verbindungen als Endothelinrezepto-  
r-antagonisten beschrieben:



Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute  
 25 Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind und daß diese  
 Verbindungen gleichzeitig eine relativ niedrige Plasmabindung  
 aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I  
 30



in der R eine Formylgruppe, Tetrazol, Nitril, eine Gruppe COOH  
 oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen  
 40 Substituenten folgende Bedeutung haben:

- R<sup>2</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- 45 X Stickstoff oder CR<sup>14</sup>, worin R<sup>14</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl  
 bedeutet oder CR<sup>14</sup> zusammen mit CR<sup>3</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen  
 Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder

zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -NC<sub>1-4</sub>-Alkyl ersetzt sein kann;

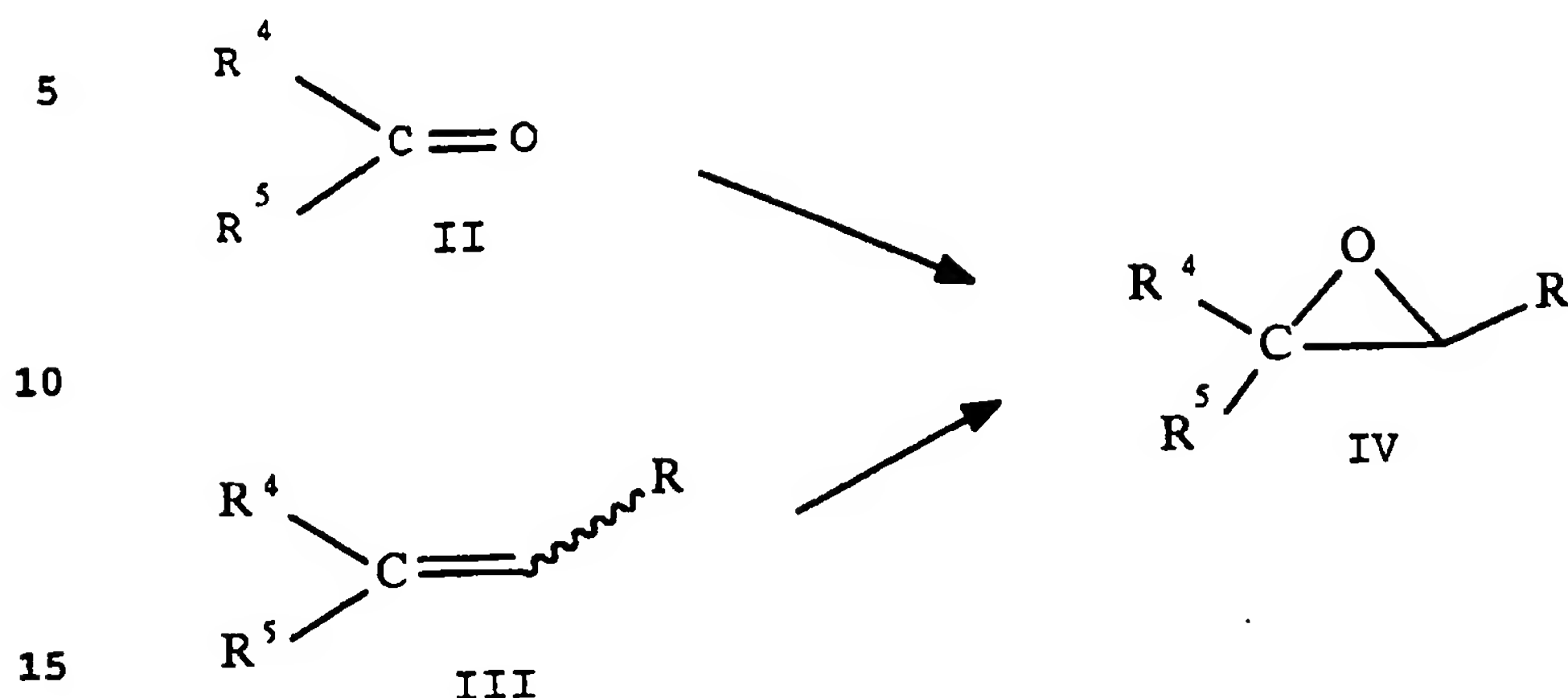
- 5 R<sup>3</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, -NH-O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder CR<sup>3</sup> ist mit CR<sup>14</sup> wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
- 10 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (die gleich oder verschieden sein können):
- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, 15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino; oder
- 20 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind, oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl;
- 25 R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, wobei die Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sind durch Hydroxy, Mercapto, Carboxy,  $\begin{matrix} R_z \\ R_y \end{matrix} \text{N} - \text{CO} -$ , wobei R<sub>y</sub> und R<sub>z</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl bedeuten; Sulfonyl, Cyano, Guanidino;
- 30 Z Schwefel oder Sauerstoff.

Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. IV und VI, können ein oder mehrere asymmetrische 35 substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

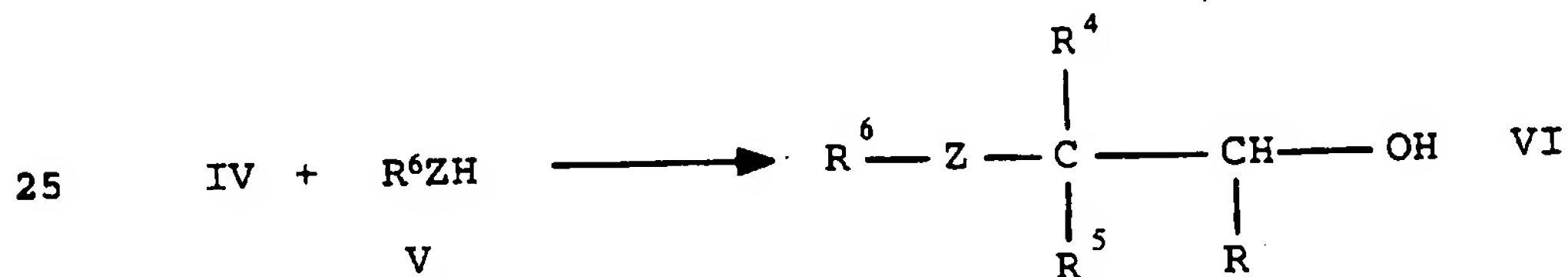
40 Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

45 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen geht aus von den Epoxiden IV, die man in allgemein bekannter Weise, z.B. wie in J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd ed., 1983, S. 862

und S. 750 beschrieben, aus den Ketonen II oder den Olefinen III erhält:



Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem man die Epoxide der allgemeinen Formel IV (z.B. mit  $R = ROOR^{10}$ ) mit Alkoholen oder Thiolen der allgemeinen Formel V, 20 in der  $R^6$  und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit einer 30 Verbindungen der Formel V, im Molverhältnis von etwa 1:1 bis 1:7, bevorzugt 1 bis 3 Moläquivalenten, auf eine Temperatur von 50 bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C, erhitzt.

Weitere funktionelle Gruppen in  $R^6$  sind bei der Reaktion mit 35 Verbindungen der Formel IV zunächst in allgemein bekannter Weise geschützt; beispielsweise können Alkohole als Acetate, Diole als Acetale und Carboxylgruppen als Ester geschützt werden. Die Schutzgruppen können nach der Reaktion von Verbindungen der Formel VI mit VII abgespalten werden.

40

Die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Verdünnungsmittels erfolgen. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den verwendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden.

45 Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein

können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstoff-tetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether-  
5 Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methylethylketon, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglycol, Ester, wie zum Beispiel  
10 Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid und Dimethylacetamid, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan, Basen, wie zum Beispiel Pyridin, N-Methylpyrrolidon, cyclische Harnstoffe wie 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetra-  
15 hydro-2(1H)-pyrimidinon.

Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches durchgeführt.

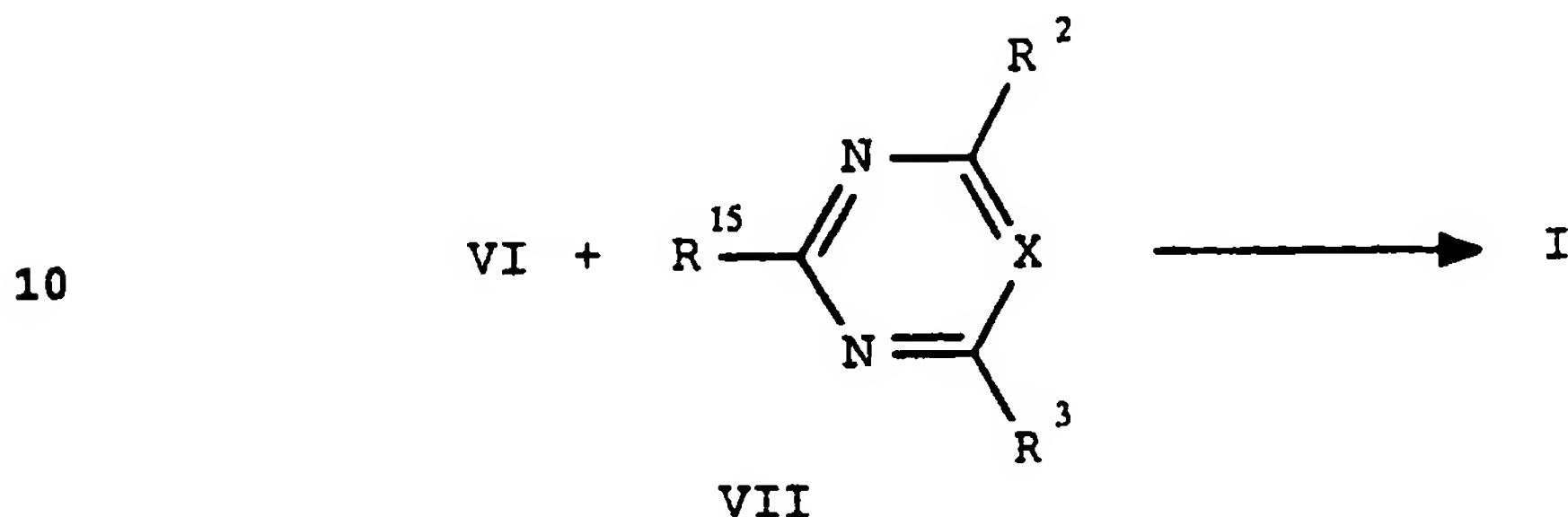
20

Die Gegenwart eines Reaktionskatalysators kann von Vorteil sein. Als Katalysatoren kommen dabei starke organische und anorganische Säuren sowie Lewisäuren in Frage. Beispiele hierfür sind unter anderem Schwefelsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure, p-Toluol-  
25 sulfonsäure, Bortrifluorid-Etherat und Titan(IV)-Alkoholat.

Verbindungen der Formel VI können in enantiomerenreiner Form erhalten werden, indem man von enantiomerenreiner Verbindungen der Formel IV ausgeht und sie in beschriebener Weise mit Verbindungen  
30 der Formel V umsetzt.

Weiterhin kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel VI erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel VI eine klassische Racematspaltung mit  
35 geeigneten enantiomerenreinen Basen wie z.B. Brucin, Strychnin, Quinin, Quinidin, Chinchonidin, Chinchonin, Yohimbin, Morphin, Dehydroabietylamin, Ephedrin (-), (+), Deoxyephedrin (+), (-), threo-2-Amino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propanediol (+), (-), threo-2-(N,N-Dimethylamino)-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propanediol  
40 (+), (-) threo-2-Amino-1-phenyl-1,3-propanediol (+), (-),  $\alpha$ -Methylbenzylamin (+), (-),  $\alpha$ -(1-Naphthyl)ethylamin (+), (-),  $\alpha$ -(2-Naphthyl)ethylamin (+), (-), Aminomethylpinon, N,N-Dimethyl-1-phenylethylamin, N-Methyl-1-phenylethylamin, 4-Nitrophenylethylamin, Pseudoephedrin, Norephedrin, Norpseudoephedrin,  
45 Aminosäurederivate, Peptidderivate durchführt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



15

in der  $\text{R}^{\text{15}}$  Halogen oder  $\text{R}^{\text{16}}\text{-SO}_2\text{-}$  bedeutet, wobei  $\text{R}^{\text{16}}$   $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$  oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt. Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes VI bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

25 Verbindungen der Formel VII sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

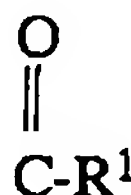
Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumamid dienen.

35 Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen  $\text{R}^1$  Hydroxyl bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Halogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung  $\text{HOR}^{\text{10}}$  umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R für eine Gruppe  $\text{COR}^1$  und  $\text{R}^1$  für OM stehen, wobei M ein Alkali-  
 5 metallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel  $\text{R}^1\text{-A}$  zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl  
 10 substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel  $\text{R}^1\text{-A}$  mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungs-  
 15 mitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

Der Rest R in Formel I ist breit variabel. Beispielsweise steht R für eine Gruppe

20



25 in der  $\text{R}^1$  die folgende Bedeutung hat:

- a) Wasserstoff;
- b) eine Succinylimidoxygruppe;
- 30 c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:
- 35  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl;
- 40  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$ , insbesondere  $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Halogenalkyl}$  wie beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl;
- 45

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Halogenalkoxy  
wie Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy,  
1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy,  
1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy,  
5 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy und Pentafluorethoxy,  
insbesondere Trifluormethoxy;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy,  
Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy,  
10 insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio,  
1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methyl-  
propylthio, 1,1-Dimethylethylthio, insbesondere Methylthio  
15 und Ethylthio;

d) R<sup>1</sup> ferner ein Rest



25 in dem m für 0 oder 1 steht und R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>, die gleich oder  
unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

Wasserstoff

30 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl wie oben genannt;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl wie 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl,  
1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl,  
3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl,  
2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl,  
35 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl,  
1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl,  
1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl,  
5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl,  
3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl,  
40 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl,  
1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl,  
3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl,  
1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl,  
1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl,  
45 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl,  
2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl,  
2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl,

- 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-  
methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und  
1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl,  
2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl und 3-Methyl-2-pentenyl;
- 5 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl wie 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl,  
1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl,  
1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl,  
1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl,  
10 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl,  
1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl,  
1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl,  
2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl,  
4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl,  
15 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl,  
2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl,  
2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugs-  
weise 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl und  
1-Methyl-2-butinyl, insbesondere 2-Propinyl
- 20 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,  
Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl, wobei diese Alkyl-,  
Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen jeweils ein bis fünf  
Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder ein bis  
25 zwei der folgenden Gruppen tragen können:
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy  
wie vorstehend genannt, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylthio,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylthio, wobei die in diesen  
30 Resten vorliegenden Alkenyl- und Alkinylbestandteile vorzugs-  
weise den oben genannten Bedeutungen entsprechen;
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl wie insbesondere Methylcarbonyl, Ethyl-  
carbonyl, Propylcarbonyl, 1-Methylethylcarbonyl, Butyl-  
35 carbonyl, 1-Methylpropylcarbonyl, 2-Methylpropylcarbonyl,  
1,1-Dimethylethylcarbonyl;
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,  
Propyloxycarbonyl, 1-Methylethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl,  
40 1-Methylpropyloxycarbonyl, 2-Methylpropyloxycarbonyl,  
1,1-Dimethylethoxycarbonyl;
- C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-  
carbonyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl, wobei die Alkenyl- bzw.  
45 Alkinylreste vorzugsweise, wie voranstehend im einzelnen auf-  
geführt, definiert sind;

Phenyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. ein-  
bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogen-  
alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl,  
5 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl,  
4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl,  
4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlor-  
phenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl,  
2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl;

10

Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino wie insbesondere Dimethylamino, Dipropyl-  
amino, N-Propyl-N-methylamino, N-Propyl-N-ethylamino, Diiso-  
propylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-ethyl-  
amino, N-Isopropyl-N-propylamino;

15

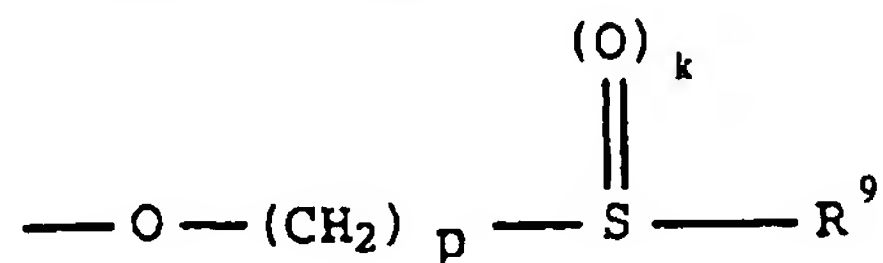
R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> ferner Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B.  
ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:  
Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie  
20 insbesondere oben genannt;

20

oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam eine zu einem Ring  
geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl  
substituierte C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylenkette, die ein Heteroatom, aus-  
25 gewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff,  
enthalten kann wie -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-,  
-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

25

30 e) R<sup>1</sup> ferner eine Gruppe



35

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4  
annehmen und R<sup>9</sup> für

40

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl  
oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, wie ins-  
besondere oben genannt.

f) R<sup>1</sup> ferner ein Rest OR<sup>10</sup>, worin R<sup>10</sup> bedeutet:

45

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium,  
Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie  
Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches

organisches Ammoniumion wie tertiäres C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

5 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis drei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen tragen kann;

10 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl wie insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 15 1-Ethyl-2-methylpropyl, welches ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann:

20 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die aromatischen Reste ihrerseits jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen können: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, 25 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

30 eine C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylgruppe wie vorstehend genannt, welche ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und/oder Chlor tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, oder ein 5-gliedriger Heteroaromat enthaltend ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: 35

40 Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 45 3-Isopropylisoxazol-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, Oxazol-2-yl,

Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 3-Ethylisoxazol-5-yl, 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-tert.-Butylisoxazol-5-yl;

5 eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, welche in der 2-Position einen der folgenden Reste trägt: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyimino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxyimino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkenyloxyimino oder Benzyloxyimino;

eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

10

R<sup>10</sup> ferner ein Phenylrest, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wie insbesondere

15

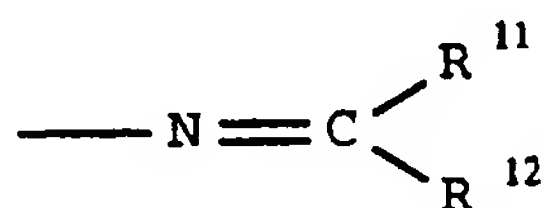
ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden

20 Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl,

25 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

30

R<sup>10</sup> ferner ein Gruppe



35

worin R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, bedeuten:

40 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio und/oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, wie insbesondere vorstehend genannt, tragen können;

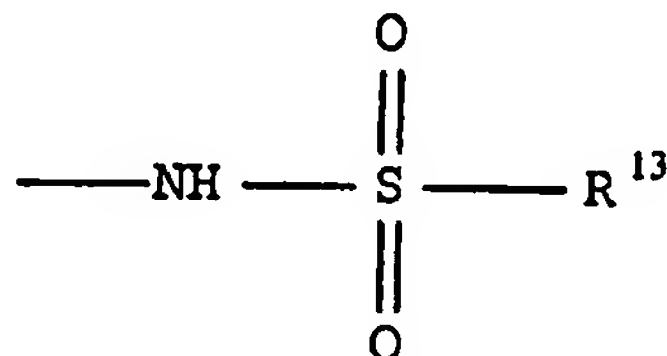
45 Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, wobei diese Reste insbesondere den oben genannten entsprechen;

oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> bilden gemeinsam eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylenkette, welche ein bis drei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen tragen und ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann, wie insbesondere bei R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> genannt.

g) R<sup>1</sup> ferner ein Rest

10



15

worin R<sup>13</sup> bedeutet:

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

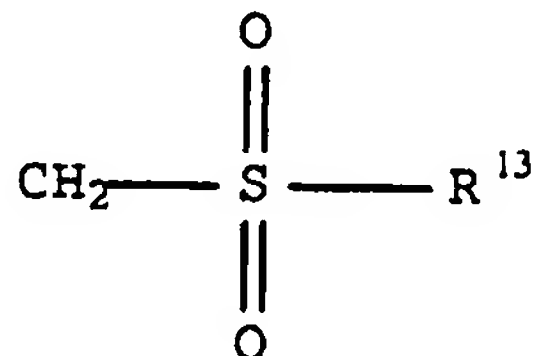
20

Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

25

h) R<sup>1</sup> ein Rest

30



35

worin R<sup>13</sup> die oben genannte Bedeutung hat.

R kann weiterhin sein:  
Tetrazol oder Nitril.

40 Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

45

- R<sup>2</sup> die bei R<sup>1</sup> im einzelnen genannten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy;
- 5 X Stickstoff oder CR<sup>14</sup>, worin
- R<sup>14</sup> Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR<sup>14</sup> zusammen mit CR<sup>3</sup> einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>O-, insbesondere Wasserstoff, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-O-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-O- oder -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-S;
- 10 R<sup>3</sup> die bei R<sup>1</sup> genannten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder mit R<sup>14</sup> wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;
- 15 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl; Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl;
- 20 R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, wobei die Reste jeweils ein- oder zweifach substituiert sind durch Hydroxy, Mercapto, Carboxy oder Cyano;
- 25 Z Schwefel oder Sauerstoff.
- 30 40 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:
- R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy
- 45 X Stickstoff oder CR<sup>14</sup>, worin

- $R^{14}$  Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder  $CR^{14}$  zusammen mit  $CR^3$  einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet wie z.B.  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ , in der jeweils eine Methylen-Gruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie  $-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH=CH-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH=CH-CH_2O-$ , insbesondere Wasserstoff,  $-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-O-$ ,  $-C(CH_3)=C(CH_3)-O-$ ,  $-CH=C(CH_3)-O-$  oder  $-C(CH_3)=C(CH_3)-S$ ;
- 10  $R^3$  die bei  $R^1$  genannten  $C_1-C_4$ -Alkyl-,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkylthiogruppen oder mit  $R^{14}$  wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;
- 15  $R^4$  und  $R^5$  Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Hydroxy,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkylthio oder
- 20  $R^4$  und  $R^5$  sind Phenylgruppen, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine  $SO_2$ -,  $NH$ - oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind; oder
- 25  $R^4$  und  $R^5$  sind  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl;
- $R^6$   $C_1-C_3$ -Alkyl,  $C_3-C_4$ -Alkenyl, wobei die Reste jeweils ein- oder zweifach substituiert sind durch Hydroxy oder einfach substituiert sind durch Carboxy;
- 30 Z Schwefel oder Sauerstoff.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie und Krebserkrankungen, insbesondere Prostata- und Hautkrebs.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Kombination von Verbindungen der Formel I mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems (RAS). RAS-Hemmstoffe sind beispielsweise aus EP 634 175 bekannt.

## 16

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich zur Behandlung von solchen Krankheiten, für die auch die Verbindungen der Formel I allein Wirksamkeit zeigen, insbesondere zur Behandlung von Hypertomie und chronischer Herzinsuffizienz.

5

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

## Rezeptorbindungsstudien

10

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane  $ET_A$ -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit  $> 60\%$   $ET_B$ - im Vergleich zu  $ET_A$ -Rezeptoren eingesetzt.

## 15 Membranpräparation

Die  $ET_A$ -Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in  $F_{12}$ -Medium mit  $10\%$  fötalem Kälberserum,  $1\%$  Glutamin,  $100\text{ E/ml}$  Penicillin und  $0,2\%$  Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach  $48\text{ h}$  wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit  $0,05\%$  trypsinhaltiger PBS  $5\text{ min}$  inkubiert. Danach wurde mit  $F_{12}$ -Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei  $300 \times g$  gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer ( $5\text{ mM}$  Tris-HCl, pH  $7,4$  mit  $10\%$  Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von  $10^7$ -Zellen/ml Lysispuffer  $30\text{ min}$  bei  $4^\circ\text{C}$  inkubiert. Die Membranen wurden bei  $20.000 \times g$   $10\text{ min}$  zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

$30$  Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation  $10\text{ min}$  bei  $1.000 \times g$  und wiederholte Zentrifugation des Überstandes  $10\text{ min}$  bei  $20.000 \times g$  gewonnen.

## 35 Bindungstests

Für den  $ET_A$ - und  $ET_B$ -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer ( $50\text{ mM}$  Tris-HCl, pH  $7,4$  mit  $5\text{ mM}$   $MnCl_2$ ,  $40\text{ }\mu\text{g/ml}$  Bacitracin und  $0,2\%$  BSA) in einer Konzentration von  $50\text{ }\mu\text{g}$  Protein pro Testansatz suspendiert und bei  $25^\circ\text{C}$  mit  $25\text{ pM}$  [ $^{125}\text{J}$ ]- $ET_1$  ( $ET_A$ -Rezeptortest) oder  $25\text{ pM}$  [ $^{125}\text{J}$ ]- $RZ_3$  ( $ET_B$ -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit  $10^{-7}\text{ M}$   $ET_1$  bestimmt. Nach  $30\text{ min}$  wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH  $7,4$  mit  $0,2\%$  BSA gewaschen.

Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelin-5 Rezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-am wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von  $2 \times 10^6$ /ml resuspendiert und in 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronic F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu  $2 \times 10^6$ /ml resuspendiert.

Das Fluoreszenzsignal von  $2 \times 10^5$  Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

30

Testung der ET-Antagonisten in vivo

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

## Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

10

Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

20

## Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitleitung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K<sup>+</sup>-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K<sup>+</sup>-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

40

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden  
5 in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien  
10 und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

### 15 Synthesebeispiele

#### Beispiel 1

3-(2-Acetoxy-ethoxy)-2-hydroxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethyl-  
20 ester

7,95 g (31,3 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester wurden unter N<sub>2</sub> in 20 ml Diethylether gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 5,87 ml (31,3 mmol) Essigsäure-2-hydroxyethylester (50 %ig)  
25 und 3 Tropfen BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O versetzt. Nach Entfernen des Eisbades wurde 2 h bei RT nachgerührt.

Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit NaCl-Lösung und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 12,3 g eines schwach-gelben  
30 Öls, das ohne weitere Reinigung und Charakterisierung umgesetzt wurde.

#### Beispiel 2

35

3-(2-Acetoxy-ethoxy)-2-(4-methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl-  
oxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

4 g (11,1 mmol) 3-(2-Acetoxy-ethoxy)-2-hydroxy-3,3-diphenyl-  
40 propionsäuremethylester wurden unter N<sub>2</sub> in 20 ml DMF gelöst, mit 770 mg (5,6 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 2,24 g (11,1 mmol) 2-Methansulfonyl-4-methoxy-6-methylpyrimidin versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Anschließend wurde mit 20 ml H<sub>2</sub>O verdünnt, zweimal mit  
30 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Essig-  
45

## 20

ester/Cyclohexangemischen chromatographisch gereinigt. Man erhielt 4,8 g (90 %) eines farblosen Öls.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,10 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,85 (s, 6H); 4,00 (m, 2H); 4,30 (m, 2H); 6,00 (s, 1H), 6,25 (s, 1H) 7,20 - 7,50 (m, 10H)

## Beispiel 3

## 10 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-2-(4-methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl-oxy)-3,3-diphenylpropionsäure

4,8 g (10 mmol) 3-(2-Acetoxy-ethoxy)-2-(4-methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)(3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 80 ml Dioxan und 40 ml 1N KOH-Lösung gelöst und 8 h bei 90°C gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml H<sub>2</sub>O verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 10 ml 1N HCl-Lösung neutralisiert, zweimal mit Diethylether extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester gemischen chromatographisch gereinigt und nach Auskristallisieren aus Diethylether/Hexan wurden 1,2 g (28 %) farblose Kristalle erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,25 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 3,65-3,85 (m, 3H); 3,90 (s, 6H), 6,10 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 6,40 (breit, 1H), 7,20 - 7,60 (m, 10H)

## Beispiel 4

## 30 3-(2-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-1,1-diphenyl-ethoxy)-2,2-dimethyl-propionsäuremethylester

12,7 g (50 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester wurden in 50 ml Diethylether gelöst, mit 6,6 g (50 mmol) 3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propionsäuremethylester und 1 ml BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der ölige Rückstand ohne weitere Reinigung und Charakterisierung umgesetzt.

## 40 Beispiel 5

3-[2-Methoxycarbonyl-2-(4-methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl-oxy)-1,1-diphenyl-ethoxy]2,2-dimethyl-propionsäuremethylester

10 g (25,9 mmol) 3-(2-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-1,1-diphenyl-ethoxy)-2,2-dimethyl-propionsäuremethylester wurden unter N<sub>2</sub> in 40 ml DMF gelöst, mit 1,78 g (13 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 5,2 g (25,9 mmol)

## 21

2-Methansulfonyl-4-methoxy-6-methylpyrimidin versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Anschließend wurde mit 40 ml H<sub>2</sub>O verdünnt, zweimal mit 30 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Essig-  
5 ester/Cyclohexangemischen chromatographisch gereinigt. Man erhielt nach Auskristallisieren aus Diethylether/Hexan 11,8 g (90 %) des Produkts als farblose Kristalle.

Smp: 143°C

10

## Beispiel 6

3-[2-Carboxy-2-(4-methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-1,1-diphe-  
nyl-ethoxy]-2,2-dimethyl-propionsäure

15

10,1 g (20 mmol) 3-[2-Methoxycarbonyl-2-(4-methoxy-6-methyl-pyri-  
midin-2-yloxy)-1,1-diphenyl-ethoxy]-2,2-dimethyl-propionsäureme-  
thylester wurden in 50 ml Dioxan und 50 ml 2N NaOH-Lösung gelöst  
und 4 h bei 80°C gerührt. Die Lösung wurde mit 300 ml H<sub>2</sub>O verdünnt  
20 und mit 100 ml Essigester extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit  
1N HCl neutralisiert, mit Essigester extrahiert, die organische  
Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der ölige  
Rückstand wurde aus Diethylether/Hexan auskristallisiert und man  
erhielt 4,1 g (42 %) farblose Kristalle.

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 3,65  
(d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,90 (d, 1H); 5,95 (s,  
1H); 6,25 (s, 1H); 7,20 - 7,50 (m, 10H)

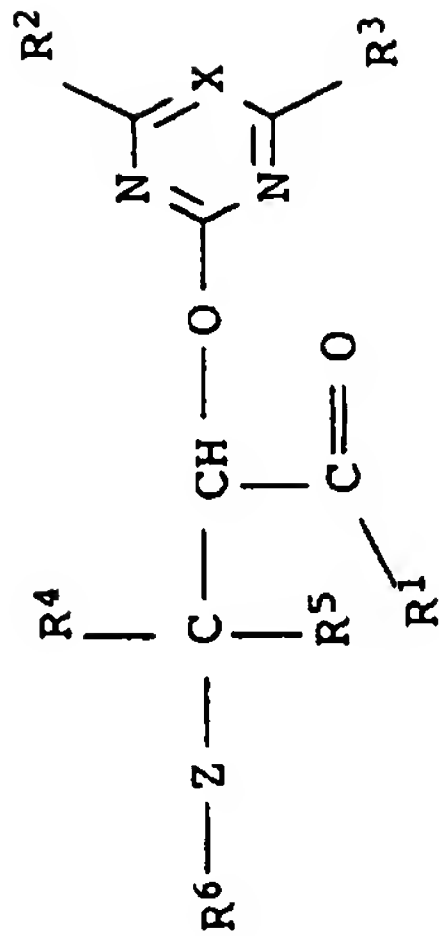
30 Analog lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen  
herstellen.

35

40

45

Tabelle 1



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
408.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
409.	OH	Phenyl	HO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
410.	OH	Phenyl	HO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
411.	OH	Phenyl	HO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
412.	OH	Phenyl	HO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
413.	OH	Phenyl	HO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	OMe	O - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
414.	OH	Phenyl	HO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
415.	OH	Phenyl	HO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
416.	OH	Phenyl	HO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
417.	OH	Phenyl	HO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
418.	OH	Phenyl	HO - CH <sub>2</sub> - CH(OH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
419.	OH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
420.	OH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
421.	OH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
422.	OH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
423.	OH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
424.	OH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
425.	OH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
426.	OH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
427.	OH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
428.	OH	O-F-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
429.	OH	O-F-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
430.	OH	m-F-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
431.	OH	m-OMe-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
432.	OH	m-Me-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
433.	OH	p-Cl-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
434.	OH	p-F-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
435.	OH	m-OMe-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
436.	OH	m-OMe-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
437.	OH	O-F-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
438.	OH	m-F-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
439.	OH	m-Me-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
440.	OH	m-Ome-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
441.	OH	p-Me-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
442.	OH	p-Cl-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
443.	OH	p-F-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
444.	OH	m-Me-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
445.	OH	p-Cl-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
446.	OH	p-Cl-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
447.	OH	Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
448.	OH	Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
449.	OH	Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
450.	OH	Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
451.	OH	Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
452.	OH	Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
453.	OH	Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
454.	OH	Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
455.	OH	Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
456.	OH	Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
457.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
458.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
459.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
460.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
461.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
462.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
463.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
464.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
465.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
466.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
467.	OH	o-F-Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
468.	OH	m-F-Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
469.	OH	p-F-Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
470.	OH	m-OMe-Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
471.	OH	m-Me-Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
472.	OH	p-Cl-Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
473.	OH	p-Me-Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
474.	OH	m-F-Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
475.	OH	m-OMe-Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
476.	OH	m-OMe-Phenyl	(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
477.	OH	p-Me-Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
478.	OH	p-Cl-Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
479.	OH	m-OMe-Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
480.	OH	m-Me-Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
481.	OH	m-F-Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
482.	OH	p-F-Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
483.	OH	o-F-Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
484.	OH	p-Cl-Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
485.	OH	m-F-Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
486.	OH	m-F-Phenyl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
487.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	OMe	CH	O
488.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	Me	CH	O
489.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Me	CH	O
490.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Et	CH	O
491.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
492.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
493.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
494.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	OMe	N	O
495.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
496.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Et	Et	CH	O
497.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	OMe	CH	O
498.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	Me	CH	O
499.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	Me	CH	O
500.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	Et	CH	O
501.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
502.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
503.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
504.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	OMe	N	O
505.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
506.	OH	Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Et	Et	CH	O
507.	OH	O-F-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	Me	CH	O
508.	OH	O-F-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Me	CH	O
509.	OH	m-F-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Et	CH	O
510.	OH	m-OMe-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
511.	OH	m-Me-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
512.	OH	p-Cl-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
513.	OH	p-F-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	OMe	N	O
514.	OH	m-OMe-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
515.	OH	m-OMe-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Et	Et	CH	O
516.	OH	O-F-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	OMe	CH	O
517.	OH	m-F-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	Me	CH	O
518.	OH	m-Me-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	Me	CH	O
519.	OH	m-OMe-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	Et	CH	O
520.	OH	p-Me-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
521.	OH	p-Cl-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
522.	OH	p-F-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
523.	OH	m-Me-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	OMe	OMe	N	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
524.	OH	p-Cl-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
525.	OH	p-Cl-Phenyl	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Et	Et	CH	O
526.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
527.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	OEt	CH	O
528.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
529.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
530.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
531.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
532.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
533.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
534.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
535.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
536.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
537.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
538.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
539.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
540.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
541.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
542.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
543.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
544.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
545.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
546.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
547.	OH	o-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
548.	OH	o-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
549.	OH	m-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
550.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
551.	OH	m-Me-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - CH <sub>2</sub> -	OMe	O - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
552.	OH	p-Cl-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
553.	OH	p-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
554.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
555.	OH	o-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
556.	OH	m-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
557.	OH	m-Me-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
558.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
559.	OH	p-Me-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
560.	OH	p-Cl-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	O - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
561.	OH	p-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
562.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
563.	OH	p-Cl-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
564.	OH	p-Cl-Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
565.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	OMe	CH	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
566.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	Me	CH	o
567.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Me	CH	o
568.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Et	CH	o
569.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		o
570.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		o
571.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		o
572.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	OMe	N	o
573.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	o
574.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Et	Et	CH	o
575.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	o
576.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	o
577.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	o
578.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	o
579.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		o
580.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		o
581.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		o
582.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	o
583.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	o
584.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	o
585.	OH	O-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	Me	CH	o
586.	OH	O-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Me	CH	o

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
587.	OH	m-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Et	CH	O
588.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
589.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
590.	OH	p-Cl-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
591.	OH	p-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	OMe	N	O
592.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
593.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Et	Et	CH	O
594.	OH	O-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	O
595.	OH	m-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	OMe	Me	CH	O
596.	OH	m-Me-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	Me	Me	CH	O
597.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	Me	Et	CH	O
598.	OH	p-Me-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
599.	OH	p-Cl-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
600.	OH	p-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
601.	OH	m-Me-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	OMe	OMe	N	O
602.	OH	p-Cl-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
603.	OH	p-Cl-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	Et	Et	CH	O
604.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
605.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
606.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
607.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
608.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
609.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
610.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
611.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
612.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
613.	OH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
614.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
615.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
616.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
617.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
618.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
619.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
620.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
621.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
622.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
623.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
624.	OH	O-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
625.	OH	O-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
626.	OH	m-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
627.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
628.	OH	m-Me-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
629.	OH	p-Cl-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
630.	OH	p-F-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
631.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
632.	OH	m-OMe-Phenyl	HO <sub>2</sub> C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
633.	OH	o-F-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
634.	OH	m-F-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
635.	OH	m-Me-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
636.	OH	m-OMe-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
637.	OH	p-Me-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
638.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
639.	OH	p-F-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
640.	OH	m-Me-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
641.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
642.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
643.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
644.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
645.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
646.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
647.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
648.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
649.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
650.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
651.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
652.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
653.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
654.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
655.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
656.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
657.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
658.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	O - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
659.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
660.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
661.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
662.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
663.	OH	O - F - Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
664.	OH	O - F - Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
665.	OH	m - F - Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
666.	OH	m - OMe - Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
667.	OH	m - OMe - Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	O - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
668.	OH	p - Cl - Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - C		O
669.	OH	p - F - Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
670.	OH	m - OMe - Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
671.	OH	m-OMe-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(O) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
672.	OH	O-F-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
673.	OH	m-F-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
674.	OH	m-Me-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
675.	OH	m-OMe-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
676.	OH	p-Me-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
677.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
678.	OH	p-F-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
679.	OH	m-Me-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
680.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
681.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
682.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
683.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
684.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
685.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
686.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
687.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
688.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
689.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
690.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
691.	OH	Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
692.	OH	Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
693.	OH	Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
694.	OH	Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
695.	OH	Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
696.	OH	Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
697.	OH	Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
698.	OH	Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
699.	OH	Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
700.	OH	Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
701.	OH	Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O

Tabelle 1 - Fortsetzung

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
702.	OH	O-F-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
703.	OH	O-F-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
704.	OH	m-F-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
705.	OH	m-OMe-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
706.	OH	m-OMe-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
707.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
708.	OH	p-F-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
709.	OH	m-OMe-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
710.	OH	m-OMe-Phenyl	H <sub>2</sub> NC(NH) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
711.	OH	O-F-Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
712.	OH	m-F-Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
713.	OH	m-Me-Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
714.	OH	m-OMe-Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
715.	OH	p-Me-Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
716.	OH	p-Cl-Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
717.	OH	p-F-Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
718.	OH	m-Me-Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
719.	OH	p-Cl-Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
720.	OH	p-Cl-Phenyl	NC-CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
721.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
722.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
723.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
724.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
725.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
726.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
727.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
728.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
729.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
730.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	OMe	CH	O
731.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	Me	CH	O
732.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Me	CH	O
733.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Et	CH	O
734.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
735.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
736.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
737.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	OMe	N	O
738.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
739.	OH	Phenyl	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Et	Et	CH	O
740.	OH	O-F-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
741.	OH	O-F-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
742.	OH	m-F-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
743.	OH	m-OMe-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
744.	OH	m-OMe-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
745.	OH	p-Cl-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
746.	OH	p-F-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
747.	OH	m-OMe-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
748.	OH	m-OMe-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
749.	OH	o-F-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	OMe	CH	O
750.	OH	m-F-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	Me	CH	O
751.	OH	m-Me-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Me	CH	O
752.	OH	m-OMe-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	Et	CH	O
753.	OH	p-Me-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
754.	OH	p-Cl-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
755.	OH	p-F-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
756.	OH	m-Me-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMe	OMe	N	O
757.	OH	p-Cl-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
758.	OH	p-Cl-Phenyl	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Et	Et	CH	O
759.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
760.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
761.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
762.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
763.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
764.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
765.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
766.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
767.	OH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
768.	OH	Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
769.	OH	Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
770.	OH	Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
771.	OH	Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
772.	OH	Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
773.	OH	Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
774.	OH	Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
775.	OH	Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
776.	OH	Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
777.	OH	Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
778.	OH	o-F-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
779.	OH	o-F-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
780.	OH	m-F-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
781.	OH	m-OMe-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
782.	OH	m-OMe-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
783.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
784.	OH	p-F-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O

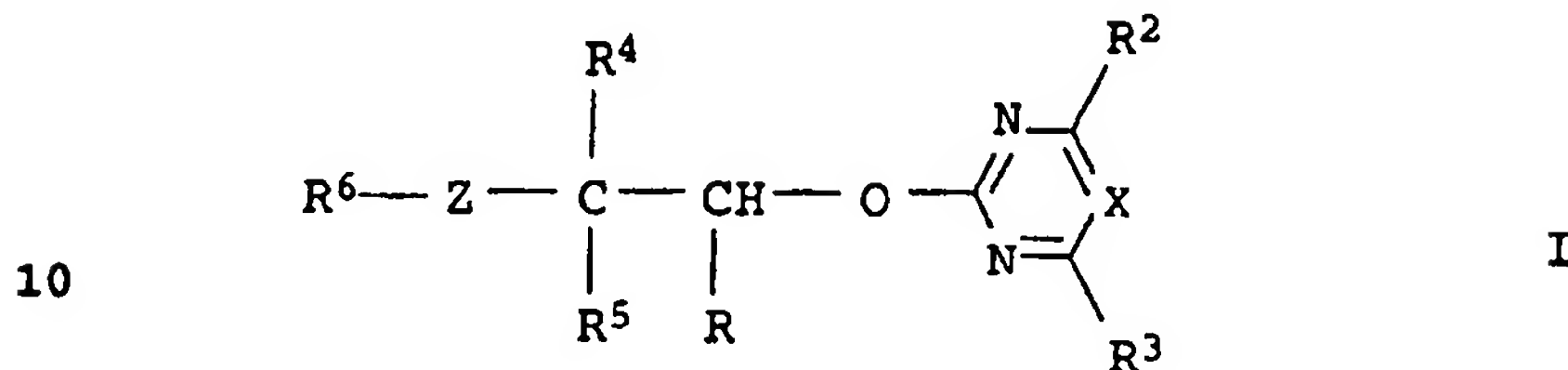
Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
785.	OH	m-Ome-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
786.	OH	m-Ome-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
787.	OH	O-F-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	CH	O
788.	OH	m-F-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
789.	OH	m-Me-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
790.	OH	m-Ome-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
791.	OH	p-Me-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
792.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
793.	OH	p-F-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O
794.	OH	m-Me-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
795.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
796.	OH	p-Cl-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O
797.	OH	Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
798.	OH	Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
799.	OH	Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
800.	OH	Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
801.	OH	Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
802.	OH	Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
803.	OH	Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
804.	OH	Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
805.	OH	Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z
806.	OH	o-F-Phenyl	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	CH	O
807.	OH	o-F-Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	CH	O
808.	OH	m-F-Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Et	CH	O
809.	OH	m-OMe-Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
810.	OH	m-OMe-Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
811.	OH	p-Cl-Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> C		O
812.	OH	p-F-Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	OMe	N	O
813.	OH	m-OMe-Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O
814.	OH	m-OMe-Phenyl	HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	CH	O

## Patentansprüche

## 1. Carbonsäurederivate der Formel I

5



in der R ein Tetrazol, Nitril oder eine Gruppe

15  $C \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{---} \\ \text{R}^1 \end{array}$  und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

in der  $R^1$  die folgende Bedeutung hat:

20                      a)                      Wasserstoff;

b) eine Succinylimidoxygruppe;

25 c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl,  
2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl;

35 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Halogenalkyl wie beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl;

40 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Halogenalkoxy  
wie Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy,  
1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy,  
1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy,  
45 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy und Pentafluorethoxy,  
insbesondere Trifluormethoxy;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy;

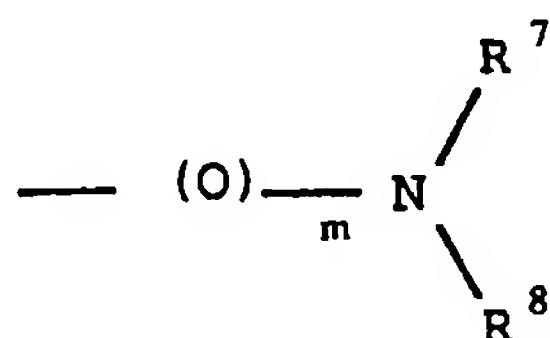
5

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio, 1,1-Dimethylethylthio, insbesondere Methylthio und Ethylthio;

10

d) R<sup>1</sup> ferner ein Rest

15



20

in dem m für 0 oder 1 steht und R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>, die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

Wasserstoff

25

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,

30

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Gruppen tragen können:

35

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy wie vorstehend genannt, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylthio,

40

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylcarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl,

45

Phenyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. ein-  
bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio,

5

Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino,

10

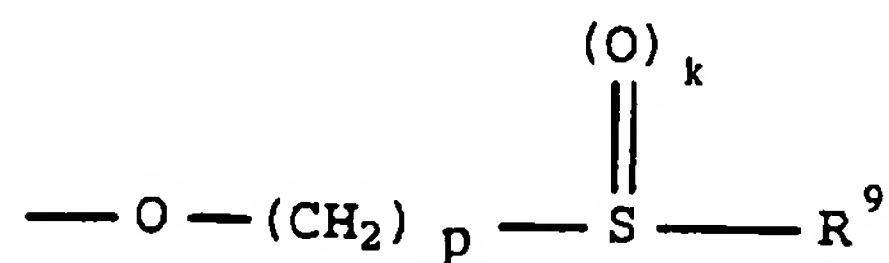
R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> ferner Phenyl, das durch einen oder mehrere,  
der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen,  
Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio,

15

oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam eine zu einem Ring  
geschlossene, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylenkette, die ein Heteroatom,  
ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder  
Stickstoff, enthalten kann,

e) R<sup>1</sup> ferner eine Gruppe

20



25

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4  
annehmen und R<sup>9</sup> für

30

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl  
steht, .

f) R<sup>1</sup> ferner ein Rest OR<sup>10</sup>, worin R<sup>10</sup> bedeutet:

35

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium,  
Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls  
wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein organisches  
Ammoniumion;

40

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, welches ein bis drei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen  
tragen kann;

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, welches ein bis fünf Halogenatome, und/oder  
einen der folgenden Reste tragen kann:

45

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl,  
C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy  
oder Phenylcarbonyl, wobei die aromatischen Reste ihrer-  
seits jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis

## 46

drei der folgenden Reste tragen können: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

5 eine C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome, tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, oder ein 5-gliedriger Heteroaromat enthaltend ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, 10 welcher ein bis vier Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder 15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio.

eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, welche in der 2-Position einen der folgenden Reste trägt: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyimino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxyimino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkenyloxyimino oder Benzyloxyimino; 20

eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können; 25

R<sup>10</sup> ferner ein Phenylrest, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, 30

ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann; 35

R<sup>10</sup> ferner ein Gruppe



worin R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, bedeuten: 45

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cyclo-alkyl, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio und/oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest tragen können;

5

Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio,

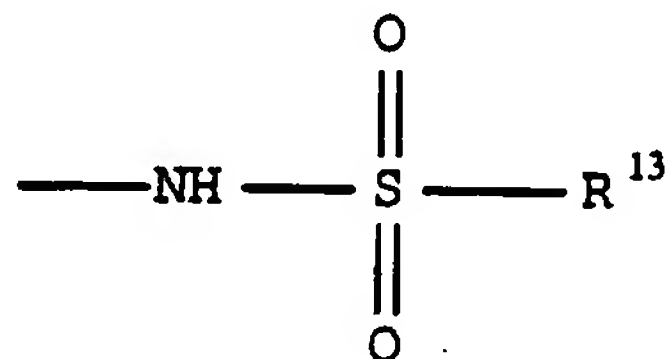
10

oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> bilden gemeinsam eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylenkette, welche ein bis drei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen tragen und ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann.

15

g) R<sup>1</sup> ferner ein Rest

20



worin R<sup>13</sup> bedeutet:

25

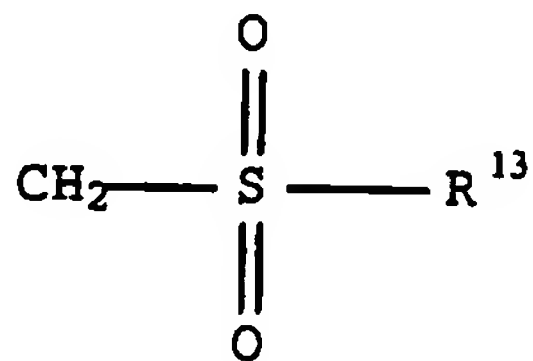
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cyclo-alkyl, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest tragen können;

Phenyl, gegebenenfalls substituiert.

30

h) R<sup>1</sup> ein Rest

35



40

worin R<sup>13</sup> die oben genannte Bedeutung hat.

R<sup>2</sup>

Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

45

X

Stickstoff oder CR<sup>14</sup>, worin R<sup>14</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet oder CR<sup>14</sup> zusammen mit CR<sup>3</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der

durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -NC<sub>1-4</sub>-Alkyl ersetzt sein kann;

- 5      R<sup>3</sup> Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, -NH-O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder CR<sup>3</sup> ist mit CR<sup>14</sup> wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
- 10      R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (die gleich oder verschieden sein können):
- 15      Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino; oder
- 20      Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind, oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl;
- 25      R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, wobei die Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sind durch Hydroxy, Mercapto, Carboxy,  $\begin{matrix} R_z \\ R_y \end{matrix} > N-CO-$ , wobei R<sub>y</sub> und R<sub>z</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl bedeuten; Sulfonyl, Cyano, Guanidino;
- 30      Z Schwefel oder Sauerstoff.
2. Carbonsäurederivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, 35  
daß R=COOH bedeutet.
3. Carbonsäurederivatenach einem der obenstehenden Ansprüche, 40  
dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Phenyl bedeutet.
4. Carbonsäurederivate nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, 45  
daß R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> beide Phenyl bedeuten.
5. Carbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche, 45  
dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>6</sup>=C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch OH oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, und Z=O bedeuten.

6. Carbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß  $X=CH$  bedeutet.
- 5 7. Carbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl bedeutet.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 7 zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, akutem und chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz, zerebraler Ischämie, Restenose nach Angioplastie, Prostatakrebs.
- 15 9. Verwendung einer Kombination einer Verbindung gemäß Anspruch 1 bis 7 mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Systems (RAS).

20

25

30

35

40

45

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No  
PCT/EP 97/01684

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D239/52 C07D239/34 C07D239/60 C07D239/70 C07D403/12  
A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 481 512 A (UBE) 22 April 1992 see the whole document	1-9
P,X	DE 195 33 023 A (BASF) 18 April 1996 cited in the application see the whole document	1-9
P,X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 11, May 1996, WASHINGTON US, pages 2123-2128, XP002034887 H.RIECHERS ET AL.: "DISCOVERY AND OPTIMIZATION OF A NOVEL CLASS" see page 2123 - page 2127	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 1997

Date of mailing of the international search report

1 7. 07. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat J Application No  
PCT/EP 97/01684

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 481512 A	22-04-92	AU 652961 B	15-09-94
		AU 8597791 A	30-04-92
		CA 2053603 A	20-04-92
		JP 5125058 A	21-05-93
		US 5178663 A	12-01-93
-----			
DE 19533023 A	18-04-96	AU 3804595 A	06-05-96
		WO 9611914 A	25-04-96
		FI 971529 A	11-04-97
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. es Aktenzeichen

PCT/EP 97/01684

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D239/52 C07D239/34 C07D239/60 C07D239/70 C07D403/12  
A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## D. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 481 512 A (UBE) 22.April 1992 siehe das ganze Dokument	1-9
P,X	DE 195 33 023 A (BASF) 18.April 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1-9
P,X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 39, Nr. 11, Mai 1996, WASHINGTON US, Seiten 2123-2128, XP002034887 H.RIECHERS ET AL.: "DISCOVERY AND OPTIMIZATION OF A NOVEL CLASS" siehe Seite 2123 - Seite 2127	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*A\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9.Juli 1997

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

1 7. 07. 97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 97/01684

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 481512 A	22-04-92	AU 652961 B	15-09-94
		AU 8597791 A	30-04-92
		CA 2053603 A	20-04-92
		JP 5125058 A	21-05-93
		US 5178663 A	12-01-93
-----			
DE 19533023 A	18-04-96	AU 3804595 A	06-05-96
		WO 9611914 A	25-04-96
		FI 971529 A	11-04-97
-----			

US 6,606,918 B1  
Aug 26/03

15

US Patent, it are noted

Reference cite listed.